

Travail du Laboratoire de Physiologie (Professeur L. HÉDON)

Etude expérimentale du mode d'action de l'insuline-protamine-zinc

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
Le 29 juin 1946

PAR

Gérhard HEYMANN

Préparateur au Laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine de Montpellier
Né le 29 septembre 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

<i>Examineurs de la Thèse</i>	{	MM. HÉDON, professeur, <i>président</i> .	{	<i>Assesseurs</i>
		BAUMEL, professeur.		
		BERT, agrégé.		
		D ^r LOUBATIÈRES, <i>chargé d'agrégation</i> .		

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1946

ETUDE EXPERIMENTALE
DU MODE D'ACTION
DE L'INSULINE-PROTAMINE-ZINC

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 45

Travail du Laboratoire de Physiologie (Professeur L. HÉDON)

Etude expérimentale du mode d'action de l'insuline-protamine-zinc

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 29 juin 1946

PAR

Gérhard HEYMANN

Préparateur au Laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine de Montpellier

Né le 29 septembre 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

<i>Examineurs de la Thèse</i>	{	MM. HÉDON, professeur, <i>président.</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		BAUMEL, professeur.		
		BERT, agrégé.		
		D ^r LOUBATIÈRES, <i>chargé d'agrégation.</i>		

IMPRIMERIE DE LA PRESSE
3, rue Jardin-Martel, 3
MONTPELLIER

1946

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires:

MM.

Anatomie	J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HEDON
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL
Microbiologie	LISBONNE
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
	GIRAUD, doyen.
Clinique chirurgicale	MASSABUAU.
	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	
Clinique des maladies mentales et nerveuses ..	EUZIERE, doy. hon
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1er âge ..	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, ass.
Clinique gynécologique	AIMES
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	HARANT.

Charges de cours :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Radiologie	LAMARQUE.
Chimie	MONNIER.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.

MM.

Chimie	MONNIER, agrégé.	Clinique de la	
Microbiologie . .	CARRERE, agrégé.	tuberculose . .	VIDAL, professeur.
Pathologie méd.	BOUCOMONT, agr.	Pathologie et	MOURGUE.
—	BERT, agrégé.	Propédeut. chir.	MOLINES, agr.
Propédeut. méd.	P. RIMBAUD, agr.	Pathologie chir..	TRUC, agrégé.
Clin. interne ..	PUECH, professeur.	Chir. expérim. .	
Clin. des mal.		Médecine opér..	ROUX, agrégé.
contagieuses . .	JANBON, profes.	Accouchements	CADERAS
			DE KERLEAU, agr.
		Stomatologie . .	HOUPERT, docteur en
			médecine.

Agrégés en exercice

MM.

MM.

Médecine	P. RIMBAUD.		MOURGUE.
—	BOUCOMONT.	Chirurgie	MOLINES.
—	BERT.	—	ROUX.
—	LAFON, ch. d'agr.	Urologie	TRUC.
Bactériologie . .	CARRERE.	Accouchements	CADERAS
Chimie	MONNIER,		DE KERLEAU.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ETUDE EXPERIMENTALE
DU MODE D'ACTION
DE L'INSULINE-PROTAMINE-ZINC

AVANT-PROPOS

Parvenu au terme de la scolarité, il m'est un agréable devoir de remercier mes maîtres de la Faculté de l'enseignement qu'ils m'ont donné, de la compréhension et de la bienveillance qu'ils m'ont témoigné.

Toute ma reconnaissance et ma gratitude vont à mon maître Monsieur le Professeur L. HEDON. Jeune étudiant, il a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire. Il a guidé mes premiers pas dans la recherche scientifique, m'en a fait comprendre le sens et l'intérêt. Non content de me considérer comme simple élève, il n'a épargné aucune peine pour m'apporter son appui moral dans les heures sombres du proche passé. Aujourd'hui il me fait l'honneur de présider cette thèse, dont il est l'inspirateur. Qu'il veuille bien croire que je me souviendrai toujours de ce que je lui dois.

Je remercie Monsieur le Professeur BAUMEL de m'avoir fait l'honneur d'associer mon nom à l'une de ses publications et je tiens à l'assurer de ma reconnaissance pour tout

le profit que j'ai pu tirer de son enseignement clinique.

Mes remerciements vont ensuite à Monsieur le Professeur agrégé BERT, d'avoir bien voulu accepter de faire partie de mon jury de thèse et je le prie de croire à mon souvenir reconnaissant.

Monsieur le Docteur LOUBATIÈRES, chargé d'agrégation, m'a procuré tout au long des années passées au laboratoire ses conseils judicieux. Il m'a fait profiter de toute son expérience scientifique et m'a épargné beaucoup de déboires du débutant. Sans lui, je n'aurais pas pu mener ce travail à bien. Je ne l'oublierai pas et le remercie très sincèrement.

INTRODUCTION

On sait qu'un des inconvénients de l'insuline ordinaire (I. O.) est d'agir pendant un temps relativement court. Six heures après l'injection des doses thérapeutiques couramment employées, les effets de l'hormone commencent à se dissiper et la glycémie remonte, pour dépasser bientôt le seuil rénal. Il en résulte que le traitement des diabétiques graves nécessite deux injections quotidiennes, pour obtenir la suppression ou tout au moins une atténuation convenable de la glycosurie. Mais il s'en faut que, même avec deux injections par 24 heures, on obtienne le maintien de la glycémie au voisinage de la normale. Deux heures environ après les injections, la glycémie descend à des valeurs souvent notablement inférieures à son taux normal. Elle remonte au contraire à des valeurs élevées vers la fin de l'après-midi, pour s'abaisser à nouveau sous l'influence de la deuxième injection dans le courant de la soirée. Elle remonte enfin au-dessus du seuil rénal dans les dernières heures de la nuit. Il en résulte que l'allure générale de la courbe de la glycémie des 24 heures affecte la forme de la lettre « W ». (Pr. WHITE [33]).

Du point de vue physiologique, cette variation nycthé-

mérale de la glycémie n'est que l'expression des phénomènes suivants :

1° Pendant les deux premières heures qui suivent l'injection du matin et pendant l'absorption digestive du petit déjeuner, une phase anabolique caractérise l'action de l'hormone. La glycosurie est maîtrisée et du glycogène s'accumule dans le foie ; sous réserve que la dose injectée n'ait pas été excessive et n'ait pas déterminé une hypoglycémie trop profonde, le bilan de cette injection matinale est franchement positif, l'absorption intestinale du repas de midi se produisant au moins partiellement à un moment où l'insulinémie est encore notable ;

2° Mais vers la fin de l'après-midi, l'action de l'injection matinale est insuffisante pour prolonger la phase anabolique, et la remontée de la glycémie n'est que la traduction du déséquilibre qui existe entre la consommation et la production des glucides. Cette dernière l'emporte parce qu'aux glucides fournis par la fin de l'absorption digestive des aliments ingérés au repas de midi s'ajoute une glycogénolyse hépatique due à l'insuffisance de l'insulinémie. Une partie du bénéfice de la phase anabolique est ainsi perdue et chez le diabétique grave une certaine quantité de sucre passe dans l'urine ;

3° La seconde injection intervient à ce moment pour renverser à nouveau le sens du métabolisme glucidique et la deuxième phase anabolique qui en résulte se prolonge jusqu'à 3 ou 4 heures du matin.

4° Enfin, vers la fin du nycthémère, l'hyperglycémie et la glycosurie (cette dernière pouvant devenir importante dans les cas graves) entraînent à nouveau un appauvrissement de la réserve en glycogène du foie et un déficit énergétique regrettable.

Ces « à-coups » sont la conséquence d'une insulínémie inadéquate. Tandis que dans l'organisme normal toute élévation de la glycémie au-dessus de ses valeurs normales déclenche par un double mécanisme humoral et réflexe, une augmentation de la sécrétion Langerhansienne, et qu'inversement l'hypoglycémie détermine une diminution de l'insulino-sécrétion, le milieu intérieur du diabétique traité par deux injections quotidiennes d'insuline ordinaire est tantôt trop riche, tantôt trop pauvre en hormone. La résorption de l'insuline ordinaire, même quand elle est administrée par la voie sous-cutanée, est trop rapide, et à moins de rester au-dessous des doses qui permettent de maîtriser d'une façon suffisante la glycosurie, il en résulte inévitablement une phase d'hyper-insulínémie temporaire. En outre, à moins de recourir à trois injections au moins par 24 heures, il est impossible d'éviter — au moins pour le diabétique grave — des phases d'insulínémie insuffisante.

Cette irrégularité de l'insulínémie présente un double inconvénient :

Elle oblige à recourir à des doses d'insuline trop élevées. Il est bien démontré, en effet, qu'il faut pour maîtriser l'hyperglycémie et la glycosurie, quand elles sont installées, des doses d'insuline beaucoup plus fortes que pour éviter seulement leur apparition. Le fait a été bien démontré expérimentalement chez le chien dépancréaté par HOLM [23], ainsi que par FOGLIA [15] qui ont cherché à déterminer les doses d'insuline juste suffisantes pour maintenir la glycémie à son taux normal en injectant l'hormone de façon continue par voie intra-veineuse. Il est frappant de constater que, dans ces conditions, les doses d'insuline nécessaires sont pour les 24 heures beaucoup plus faibles

que celles auxquelles il faut recourir si l'on fait seulement deux injections dans le même laps de temps.

D'autre part, chez l'homme, CLARK, GIBSON et PAUL [12] ont obtenu un accroissement d'efficacité d'une dose déterminée d'insuline en fractionnant cette dose en un grand nombre d'injections sous-cutanées répétées jour et nuit à intervalles de 2 à 4 heures au lieu d'employer cette même dose en deux injections seulement par jour.

Cet accroissement d'efficacité est aisément explicable. D'une part, en effet, les doses capables de provoquer une hypoglycémie notable pendant quelques heures déclenchent des mécanismes correcteurs antagonistes, parmi lesquels le plus nettement démontré consiste en une adrénalino-sécrétion qui détermine une glycogénolyse suffisante pour éviter une hypo-glycémie trop profonde.

D'autre part, quand une hyperglycémie atteignant ou dépassant la hauteur du seuil rénal s'est installée pendant quelques heures, la quantité d'insuline nécessaire pour ramener la glycémie au taux normal est certainement supérieure à celle qui aurait été strictement suffisante pour maintenir pendant le même laps de temps un niveau glycémique voisin de la normale.

C'est pour obtenir un effet plus étalé dans le temps et pour essayer de réaliser une plus grande constance de la glycémie, que divers procédés ont été employés, afin de ralentir la résorption de l'insuline injectée.

Parmi les « insulines-retard » proposées il n'est guère contestable que la première place revient à l'insuline-protamine-zinc (I. P. Z.) [*]. Bien que peu employée en

* Nous désignerons au cours du présent travail l'Insuline-Protamine-Zinc par les lettres I. P. Z. et l'Insuline ordinaire par les lettres I. O.

France, sauf par quelques diabétologues habitués à sa posologie délicate, et qui se montrent partisans de son emploi (BAUMEL, 2 à 7; SCHWAB, 31; BOULIN, 10), elle paraît avoir acquis la faveur générale aux U. S. A.; notamment dans les grands hôpitaux spécialisés pour le traitement des diabétiques, où elle est préférée à l'insuline ordinaire (I. O.).

Toutefois, comme nous le verrons, la tendance actuelle est d'employer l'I. P. Z. associée à l'I. O. en proportions variables, quand il est nécessaire d'obtenir des effets à la fois rapides et prolongés.

Nous croyons inutile de rappeler ce qu'est l'I. P. Z. et l'origine de sa réalisation, qui résulte, comme l'on sait, des travaux de HAGEDORN [16] à Copenhague d'une part, de SCOTT et FISHER [32] à Toronto d'autre part, et nous renvoyons aux publications originales de ces auteurs, ainsi qu'à une mise au point de L. HEDON [17]. Nous nous bornerons à étudier dans le présent travail son mode d'action chez le chien dépancréaté et à tirer des résultats que nous avons obtenus, quelques déductions susceptibles de servir de guide pour une meilleure utilisation clinique de ce type d'« insuline-retard ».

PLAN GENERAL DU PRESENT TRAVAIL

Au moment où nous avons entrepris nos recherches, l'étude expérimentale de l'I. P. Z. chez les animaux n'avait fait l'objet que d'un très petit nombre de publications (BEST, 9; KERR et BEST, 26). Il est quelque peu surprenant de voir que l'emploi de cette « insuline-retard » en clinique se soit si rapidement développé sans susciter parallèlement des recherches de laboratoire. Il était cependant intéressant « a priori » d'étudier la durée d'action, les doses limites, la possibilité d'une survie prolongée grâce à ce type d'insuline chez le chien dépancréaté considéré comme un test de premier ordre. C'est pourquoi nous nous sommes attachés à cette étude en poursuivant les buts principaux suivants :

1° Déterminer la durée d'action exacte de l'I. P. Z. et cela fait, chercher les doses optima juste suffisantes pour éviter la glycosurie;

2° Obtenir la courbe de glycémie la plus régulière possible au cours du nycthémère et s'approchant au maximum de son niveau normal;

3° Réaliser un équilibre métabolique convenable permettant une survie indéfinie avec un état général au moins

aussi satisfaisant que celui des chiens dépancréatés traités par deux injections quotidiennes d'I. O.

Après avoir ainsi précisé les conditions et le mode d'emploi de l'I. P. Z. dans le traitement du diabète pancréatique expérimental, nous pourrions discuter les avantages et les inconvénients de l'I. P. Z. par rapport à l'I. O.

Nous exposerons donc dans un *premier chapitre* nos recherches personnelles, en donnant quelques détails sur les techniques employées et les particularités les plus saillantes des protocoles expérimentaux.

Dans un *deuxième chapitre* nous discuterons la signification des résultats que nous avons obtenus et nous les comparerons avec ceux des autres expérimentateurs qui ont publié des recherches analogues, de manière à dégager les faits qui peuvent être considérés comme solidement établis.

Le *troisième chapitre* sera consacré à un parallèle entre les résultats de l'expérimentation sur l'animal et ceux de l'expérimentation clinique, qui offre à l'heure actuelle un très grand nombre d'observations précises. Nous tâcherons de définir les analogies, les différences, et de trouver les causes de ces dernières.

Nous pourrions ainsi aboutir à des conclusions concernant les indications et la posologie de l'I. P. Z., employée seule ou avec l'adjonction de doses diverses d'I. O.

CHAPITRE I

RECHERCHES PERSONNELLES

a) TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

1° *Préparation des animaux d'expérience*

Toutes nos recherches ont été faites sur des chiens dépancréatés *totale*ment en un seul temps selon la technique classique de E. HEDON.

La guérison post-opératoire était assurée par l'administration de doses convenables d'I. O. ou dans certains cas d'I. P. Z. et la reprise prudente de l'alimentation. Généralement la laparotomie était complètement cicatrisée au bout d'une dizaine de jours, et à ce moment l'équilibre nutritif était obtenu pour une alimentation composée de viande, de foie cuit, de pain trempé dans du bouillon de viande, avec adjonction de petites quantités de pancréas cru destiné à améliorer la digestion, et de temps à autre d'os. Ce régime, quantitativement calculé de manière à

couvrir les besoins énergétiques des animaux, se montrait convenable pour de très longues périodes et même capable, chez ceux qui ne présentaient pas de troubles digestifs trop intenses, d'assurer des gains de poids notables, dans quelques cas même la récupération du poids antérieur à l'ablation du pancréas.

L'ajustement des doses d'insuline était d'abord grossièrement réalisé au cours de cette période préliminaire par dosage du sucre urinaire. On laissait en général réapparaître une glycosurie de faible importance dans les urines des dernières heures de la nuit pour être certain de ne pas donner de doses d'insuline excessives. C'est, quand une certaine régularité avait été ainsi obtenue dans les doses d'insuline injectée, le régime alimentaire et l'état nutritif, que les expériences proprement dites étaient commencées.

2° Contrôle de la glycémie et de la glycosurie au cours des expériences proprement dites

Pour établir les courbes de la glycémie au cours de chaque nycthémère, nous avons multiplié autant que possible les prises de sang. Celles-ci étaient faites dans la veine saphène ou la veine jugulaire par prélèvements ne dépassant pas 0,5 cc. à 1 cc. à intervalles de 1 à 2 heures au cours de la journée jusque vers minuit. Les premiers prélèvements ayant été effectués dans certains cas avant 7 heures du matin, le laps de temps pendant lequel la courbe de glycémie n'a pu être dressée que par extrapolation, ne dépasse généralement pas 7 heures et porte sur une période où il est très probable que cette courbe ne présente pas d'inflexion particulière.

Le sang prélevé était rendu aussitôt incoagulable par adjonction d'une dose convenable de Fluore de sodium,

anticoagulant qui, comme on le sait, a l'avantage d'empêcher la glycolyse, et le dosage du sucre sanguin était effectué par la méthode de HAGEDORN-JENSEN. Chaque dosage fut effectué en double à titre de contrôle. Presque toujours les taux de sucre trouvés dans les deux échantillons étaient exactement semblables ou ne différaient de l'un à l'autre que de 2 pour 100. Dans quelques cas, quand il paraissait utile de connaître rapidement la valeur de la glycémie pendant le déroulement même des expériences, nous avons dosé la glycémie au moyen de la microméthode de BANG. Mais, dans ce cas, le dosage était effectué également par la méthode de HAGEDORN-JENSEN, le chiffre donné par cette dernière étant seul retenu pour l'établissement des courbes à cause de sa plus grande exactitude.

Quant au sucre urinaire, il était éventuellement dosé par polarimétrie, l'absence de céto-acidose chez nos animaux permettant de considérer cette méthode simple et rapide comme suffisamment précise.

b) PROTOCOLES D'EXPÉRIENCES

Premier Groupe d'expériences

DETERMINATION DE LA DOSE D'I. P. Z.

(ADMINISTRÉE EN UNE SEULE INJECTION SOUS-CUTANÉE
PAR VINGT-QUATRE HEURES)

NECESSAIRE POUR MAÎTRISER LE DIABÈTE
PENDANT LA PLUS GRANDE PARTIE DU NYCTHÈME.

Dans ce type d'expériences, les animaux étaient préalablement équilibrés avec des doses d'I. O. constantes depuis plusieurs jours et administrées en deux injections quotidiennes, une le matin vers 9 heures, l'autre le soir vers 17 heures.

La courbe de glycémie était établie pour la dernière journée. A ce moment on substituait à l'I. O. une seule injection

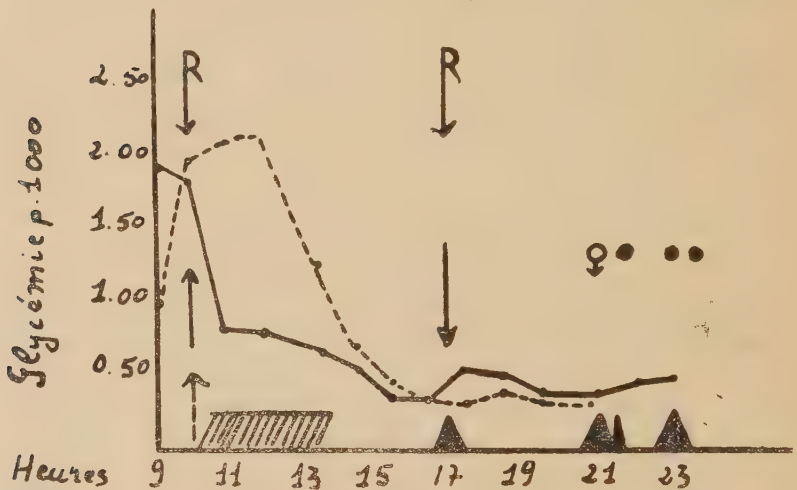
sous-cutanée d'I.P.Z., faite vers 9 heures. L'animal était attentivement observé, une nouvelle courbe de glycémie établie, les urines recueillies pour recherche et éventuellement dosage du sucre qu'elles contenaient.

Expérience du 9 et 10 mars 1938 :

Dans cette expérience, qui s'est étendue sur deux jours consécutifs, le régime alimentaire est resté identique jusqu'au moment des convulsions hypoglycémiques qui se sont déclarées le deuxième jour vers 17 heures.

En se rapportant au graphique I ci-joint (page 20), on constate les faits suivants :

1° *Le premier jour* — I. O. : état normal de l'animal



GRAPHIQUE I

Expérience du 9 et 10 mars 1938

Remplacement d'une dose d'I. O. par la même dose d'I. P. Z. en une seule injection.

Courbe pleine : I. O.; courbe pointillée : I. P. Z.

Aux flèches : injections d'insuline.

R : repas; cercles pleins : repas supplémentaires du 10 mars; cercles creux : injection I. V. de glucose le 10 mars.

Triangles noirs : crises convulsives le 10 mars.

Surface hachurée : glycosurie le 10 mars.

malgré l'abaissement de la glycémie pendant deux heures à un taux extrêmement bas. Absence de tout signe, laissant supposer que l'animal est en imminence de convulsions hypoglycémiques. Pas de glycosurie.

2° *Le deuxième jour* — I. P. Z. à dose égale. — Hyperglycémie matinale postprandiale dépassant 2 gr. pour 1.000 et persistant pendant 3 heures après l'injection sous-cutanée de l'I.P.Z. Glycosurie pendant le même laps de temps.

Ensuite phase active de l'I.P.Z. avec baisse prolongée du taux du sucre sanguin atteignant le taux critique des convulsions et y persistant pendant plusieurs heures. Etat clinique grave : les crises convulsives se succèdent malgré des injections intra-veineuses de glucose et malgré la suralimentation fractionnée.

Cette expérience démontre qu'une dose d'I. O. administrée en deux injections quotidiennes et suffisante pour réaliser l'équilibre métabolique d'un animal, ne peut pas être remplacée par la même dose d'I. P. Z. injectée en une seule fois, sans risque de déclencher un état d'hypoglycémie dangereux.

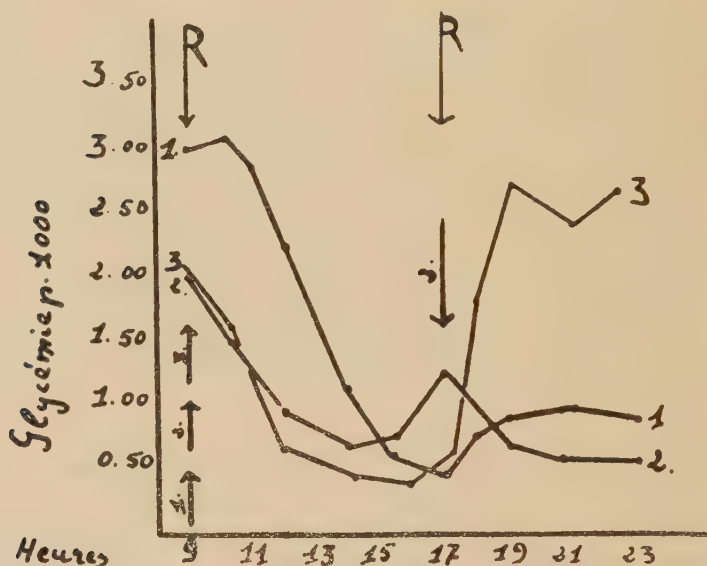
Expérience du 29, 31 mars et 1^{er} avril 1938 :

Ici, au cours de trois expériences consécutives sur le même animal, nous avons établi les courbes de glycémie pour comparer les effets de l'I.P.Z., administrée en une seule injection sous-cutanée par 24 heures à moitié dose de l'I.O.

Le graphique II (page 22) en donne les résultats :

1° La phase active de l'I.P.Z. ne débute que deux heures après son injection et pendant ce temps, l'I.P.Z. est incapable d'empêcher la glycosurie matinale postprandiale. Le

taux de sucre sanguin descend au voisinage du seuil des convulsions. L'I.P.Z. maîtrise complètement l'hyperglycémie consécutive au deuxième repas. Pas de glycosurie pendant la nuit.



GRAPHIQUE II

Expérience du 29, 31 mars et 1^{er} avril 1938

Courbe 1 : 11 unités I. P. Z.

Courbe 2 : 22 unités I. O. en deux injections par 24 heures.

Courbe 3 : 11 unités I. O. une seule injection par 24 heures.

Aux flèches : injection. — R : repas.

2° Le deuxième jour — courbe comparative avec la double dose d'I. O., administrée en 2 injections sous-cutanées : phase active immédiate de l'I.O. Pas de glycosurie matinale. La baisse du taux du sucre sanguin n'atteint pas le niveau dangereux. Légère hyperglycémie 7 heures après son injection, n'atteignant pas le seuil rénal. Identité des phénomènes à la suite de la 2^e injection le soir. Pas de glycosurie pendant la nuit.

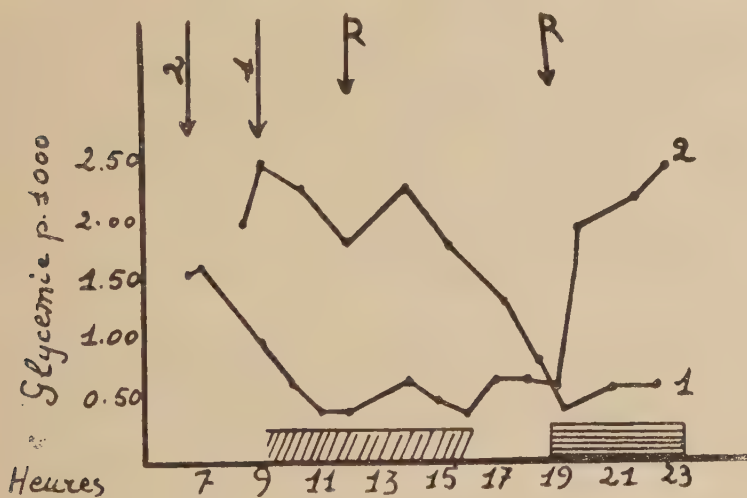
3° Le troisième jour — courbe comparative pour l'I. O.,

injectée en une seule fois à moitié dose: Parallélisme des courbes 2 et 3 jusqu'au moment du deuxième repas. A partir de ce moment l'I.O. a perdu toute action. L'hyperglycémie et la glycosurie s'installent.

De cette expérience il résulte que l'I.P.Z. injectée en une seule fois, possède une action plus intense à dose beaucoup inférieure à l'I. O.; mais qu'elle est incapable d'empêcher l'hyperglycémie postprandiale, si le repas coïncide avec le moment de son administration, comme cela se fait habituellement pour l'I. O.

Expériences du 30 mars et 5 avril 1938 :

Le graphique III (page 23) résume ces deux expériences, dans lesquelles nous avons essayé d'obtenir une meilleure utilisation de l'I.P.Z. en plaçant le premier repas dans la phase active de l'hormone, sans déplacer le second repas.



GRAPHIQUE III

Expérience du 30 mars et 5 avril 1938

Courbe 1 : 1^{er} repas 3 heures après injection de l'I. P. Z.

Courbe 2 : 1^{er} repas 4 heures après injection de l'I. P. Z.

Aux flèches : injection. — R. : repas.

Surface hachurée oblique : glycosurie courbe 1.

Surface hachurée horizontale : glycosurie courbe 2.

En voici les résultats :

1° La courbe 1 montre : Même avec un repas administré 3 heures après l'injection sous-cutanée de l'I.P.Z., la glycosurie matinale persiste. Car l'hyperglycémie, à l'heure habituelle de l'injection d'insuline, — 9 heures — s'est déjà installée.

2° La courbe 2 représente une tentative, d'avancer l'heure de l'injection de l'hormone dans le cycle nycthéméral et de retarder le repas encore davantage. La glycosurie et l'hyperglycémie matinales sont évités, mais après le repas du soir l'I.P.Z. se montre incapable de maintenir la courbe glycémique sur un niveau normal : il y a hyperglycémie et la glycosurie apparaît.

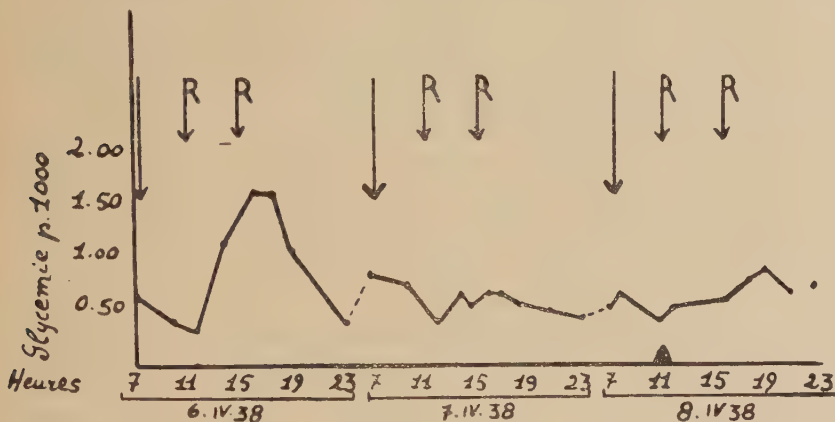
Expérience du 6, 7 et 8 avril 1938 :

Dans cette expérience qui s'est étendue sur trois jours consécutifs, nous avons rapproché le deuxième repas du premier et celui-ci étant décalé par rapport au moment de l'injection de l'I.P.Z. La dose de celle-ci correspond à la moitié de la dose d'I.O. journalière, par laquelle notre animal était équilibré auparavant.

Du graphique IV (page 25), nous pouvons dégager les faits suivants :

Le premier jour. — Injection sous-cutanée d'I.P.Z., à 7 heures du matin, au moment, où existe encore une légère hypoglycémie du nycthémère précédent. Pas de glycosurie matinale. Le premier repas est donné 4 heures après l'injection de l'I.P.Z. lorsque la courbe de la glycémie atteint le niveau dangereux. Il s'ensuit une hausse considérable du taux du sucre sanguin. Le deuxième repas, donné 4 heures après le premier et 8 heures après l'injection d'insuline se place au moment de cette hausse glycémique, mais ne pro-

voque cependant pas le dépassement du seuil rénal. Car il se place en pleine phase active de l'I.P.Z., qui crée à nouveau une baisse grave de la glycémie qui atteint le seuil des convulsions à 20 heures 30. A ce moment le chien a des signes manifestement préconvulsifs : asthénie, apathie et petites secousses rythmiques. Pas de glycosurie au cours de ce nycthémère.



GRAPHIQUE IV

Expérience du 6, 7 et 8 avril 1938
Aux flèches : injection d'I. P. Z. — R. : repas.

Le deuxième jour: dispositif expérimental identique. Mais la courbe de la glycémie devient plus régulière. Aucune hyperglycémie ne se manifeste, au contraire, l'animal reste au tout au long des 24 heures légèrement hypoglycémique, sans pourtant jamais atteindre le niveau dangereux. Pas de glycosurie.

Le troisième jour. — La courbe prend d'abord l'allure de celle de la veille, mais elle est légèrement abaissée ; elle atteint le niveau critique des convulsions hypoglycémiques 3 heures et demie après l'injection d'insuline. Nous notons que cette crise convulsive est arrêtée par le repas. Pas de

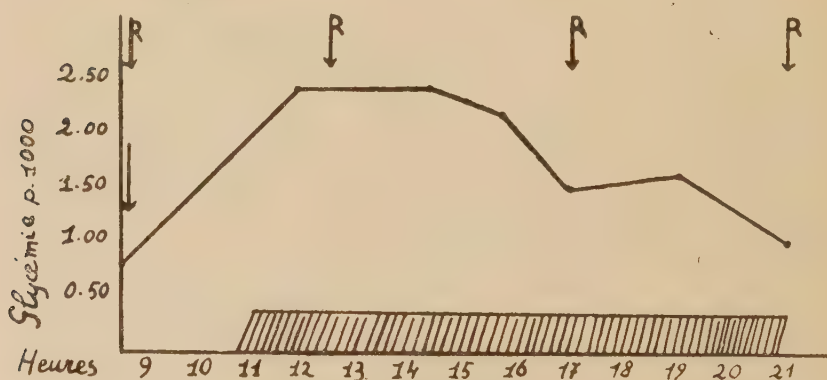
glycosurie encore au cours de cette troisième journée. Mais remarquons par contre : 1° que pour maintenir notre animal sans glycosurie pendant 72 heures, il a fallu utiliser une dose d'I.P.Z., qui maintenait le chien dans un état d'hypoglycémie constante et provoqua même une crise convulsive et une aura préconvulsive; 2° que l'I.P.Z. n'a pas toute sa force active dès le premier jour, mais qu'il lui faut un certain nombre d'injections répétées pour atteindre son plein rendement. Nous y reviendrons dans la discussion de nos résultats expérimentaux au Chapitre II.

Expérience du 9 mai 1938 :

Cette expérience représente un essai d'augmentation de la dose d'I.P.Z. et de la ration alimentaire.

Le graphique V nous montre que :

- 1° L'hyperglycémie matinale postprandiale persiste ;
- 2° l'absorption d'I.P.Z. est trop lente et, par conséquent, l'insulinémie trop faible pour utiliser complètement et au fur et à mesure chaque nouvel apport en hydrates de carbone alimentaire ;



GRAPHIQUE V

Expérience du 9 mai 1938

Augmentation de la dose d'I. P. Z. et de la ration alimentaire.

A la flèche : injection.

R. : repas.

Surface hachurée : glycosurie.

3° la régularité de la courbe de la glycémie est donc moins fonction du nombre d'unités d'I.P.Z. que de sa posologie judicieuse au cours du nycthémère;

4° La glycosurie persiste tout au long des 24 heures.

Toutes nos autres expériences combinées dans le but d'éviter l'apparition de la glycosurie par une augmentation modérée de la dose quotidienne d'I.P.Z. et un décalage variable des heures des repas par rapport à son moment d'injection, n'ont pas donné le résultat escompté. Nous jugeons donc inutile d'en donner les protocoles d'expérience et le résumé.

Deuxième groupe d'expérience:

DETERMINATION DE LA DUREE D'ACTION MAXIMA DE I. P. Z.

Nous n'en donnons que l'expérience-type:

Expérience du 18 mai 1938

Cette expérience est résumée dans le graphique VI (page 28). L'animal utilisé est un chien équilibré depuis un mois par la même dose d'I. P. Z. que celle administrée ici. Le régime alimentaire est toujours le même, et les repas sont donnés aux mêmes heures que pendant la période où le chien était équilibré. Nous nous trouvons donc pour le premier jour dans des conditions expérimentales absolument identiques à celles qui suffisaient pour maintenir l'animal en parfait équilibre nutritif. Mais le deuxième jour, l'alimentation est supprimée pour pouvoir déterminer le plus exactement possible la persistance de l'action de l'I. P. Z.;

2° Le deuxième jour, au matin, la glycémie est la même que la veille au soir, 11 heures plus tôt;

3° Seulement 33 heures après son injection sous-cutanée, l'I. P. Z. perd sa capacité de freiner l'ascension du taux du sucre sanguin. C'est à ce moment-là seulement que le seuil rénal est atteint et dépassé, et que la glycosurie apparaît.



GRAPHIQUE VI

Expérience du 18 mai 1938

Durée d'action de l'I. P. Z.

A la flèche : injection. — R. : repas.

Flèche double : fin de l'action de l'I. P. Z.

La durée d'action de l'I. P. Z. dépasse donc 24 heures et peut atteindre dans certains cas et sous certaines conditions 33 heures. Tel est du moins le maximum de temps que nous avons pu nettement déterminer.

Troisième groupe d'expériences:

ESSAIS DE TRAITEMENT PROLONGE
DU DIABETE PANCREATIQUE EXPERIMENTAL
PAR L'I. P. Z.

Ces expériences, entreprises après celles de détermination de la dose d'I. P. Z. optima et celles de la durée d'action, ne présentent aucun changement de notre technique expérimentale. Nous pensons donc qu'il est préférable pour la clarté de notre exposé, de ne pas en relater les détails au jour le jour, et nous en donnerons le protocole sous la forme suivante et identique pour chacune des trois expériences réalisées :

1° Nous présenterons les faits saillants dans un tableau, en n'y donnant que les dates auxquelles il est survenu un détail nouveau. On voudra donc bien considérer qu'entre deux dates différentes de chaque tableau, l'état de notre animal d'expérience correspondait à la situation résumée pour la date précédente, et que les faits indiqués à la date suivante restent valables pour le prochain intervalle.

2° Nous joignons un graphique de la courbe glycémique établie au cours du traitement prolongé et montrant clairement le comportement de celle-ci et l'équilibre métabolique de notre animal.

PREMIERE EXPERIENCE. — Chienne n° 54

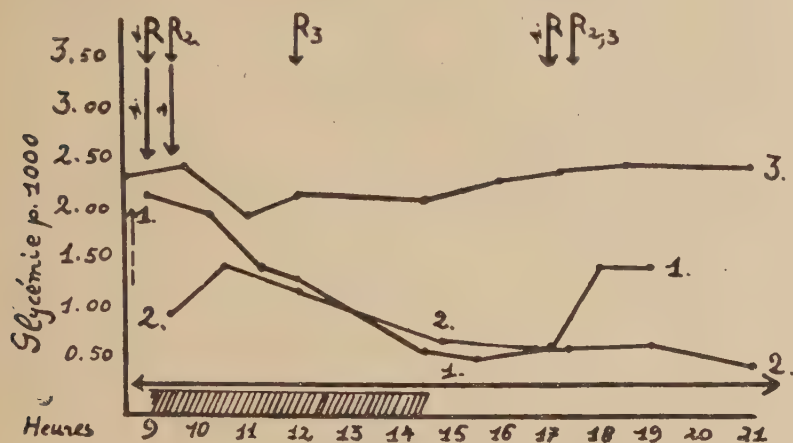
(Tableau I et graphique VII, page 31)

TABLEAU I

DATE	POIDS (KGR.)	I. P. Z. unités	RÉGIME ALIMENTAIRE	GLYCOSURIE gr.-24 h.	OBSERVATIONS
10-X-38	10,660	—			Pancréatectomie
11-X-38		2	Jeûne	++	
13-X-38	9,330	5	post-opérat.	traces	Animal équilibré 1 ^{er} repas : 9 h. 2 ^e repas : 17 h. Courbe de la glycémie
18-X-38		8	progressif	++	
20-X-38		10	<i>id.</i>	3	
24-X-38	9,400	12	350 gr. viande 60 gr. pain 20 gr. sucre	5,5	
8-XI-38			<i>id.</i>	15,5	
10-XI	9,300	13	<i>id.</i>	21	Courbe de la glycémie 3 repas/24 heure 2 repas/24 heure 1 ^{er} repas : 12 h. 2 ^e repas : 17 h. Courbe de la glycémie Diabète aggravé
14-XI		13	<i>id.</i>	1,25	
16-XI		12	<i>id.</i>	4	
18-XI	9,350	13	<i>id.</i>	6,5	
22-XI			<i>id.</i>	50	
23-XI	8,750	18	<i>id.</i>	49	
24-XI		25	<i>id.</i>	46	
25-XI		30	<i>id.</i>	31	
30-XI	9,100	32	<i>id.</i>	2,4	
1-XII		36	<i>id.</i>	0	
3 XII	9,300	34	<i>id.</i>	0	

Le 9 décembre 1938, l'animal est trouvé en état de coma hypoglycémique. Il avait dû avoir pendant la nuit de violentes crises convulsives, ainsi qu'en témoignaient le désordre de sa cage et le fait qu'il était souillé par ses déjections. Malgré l'administration de doses considérables de glucose, il fut impossible d'obtenir la restauration de

cette chienne qui présenta au cours des 48 heures consécutives des alternatives de crises convulsives et de périodes de rémission pendant lesquelles persistaient des troubles traduisant une atteinte des neurones corticaux et cérébelleux. Finalement, l'animal tomba dans un coma profond avec mouvements automatiques réguliers et mourut le jour suivant. L'observation de ces accidents a été donnée par L. HEDON, A. LOUBATIÈRES et J. BROUSSY [20].



GRAPHIQUE VII

Chienne 54. Traitement prolongé.
 Courbe 1 : le 8 novembre 1938;
 Courbe 2 : le 14 novembre 1938;
 Courbe 3 : le 22 novembre 1938, après aggravation du diabète et décalage des repas.

Aux flèches : injection; R: repas.

Surface hachurée : glycosurie avant l'aggravation du diabète.

Flèche horizontale : glycosurie pendant le diabète aggravé.

Le graphique VII cidessus montre les courbes de la glycémie faites en cours de traitement de cette chienne qui a été traitée pendant deux mois uniquement par une injection journalière d'I. P. Z. et dont le diabète s'est aggravé 52 jours après l'ablation totale du pancréas.

Nous reviendrons sur les causes de sa mort dans la discussion de nos résultats expérimentaux.

DEUXIEME EXPERIENCE. — Chien n° 62
(Tableau II et graphique VIII, page 33)

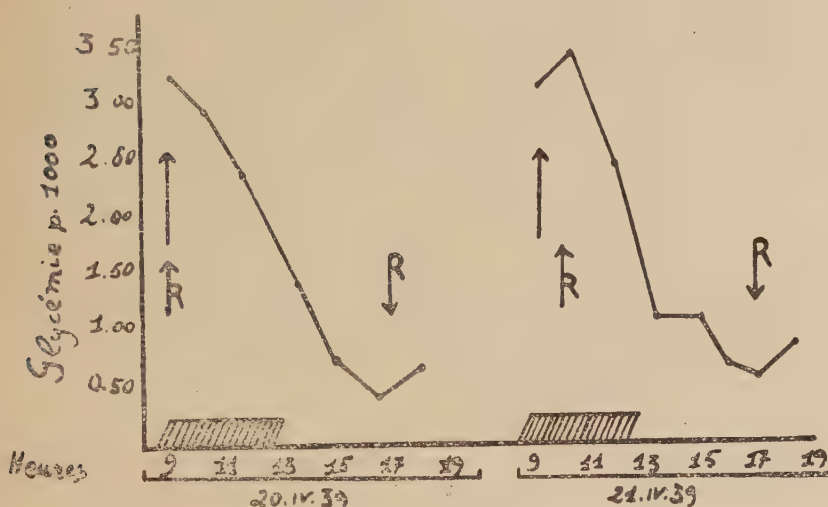
TABLEAU II

DATE	POIDS (KGR.)	I. P. Z. unités	RÉGIME ALIMENTAIRE	GLYCOSURIE gr.-24 h.	OBSERVATIONS
14-1-39	9,750	—		—	Pancréatectomie
15-1		2	Jeûne	++	
18-1		4	Post-opérat. progressif	++	
28-1	8,230	9	550 gr. viande 110 gr. pain	+++	Animal équilibré 1 ^{er} repas : 9 heures 2 ^e repas : 17 heures
1-II	8,300	12	<i>id.</i>	7	
9-II		13			
14-II	8,150	14	700 gr. viande 100 gr. pain		
18-II	8,800	12	<i>id.</i>	traces	
22-II	8,600	11	<i>id.</i>		
27-II	8,800	12	<i>id.</i>	traces	Très bon état général Augmentation progressive du poids
12-IV	10,330	13	<i>id.</i>		
20-IV	9,500	13	<i>id.</i>	21	Courbe glycémique.
25-IV	9,750	13	<i>id.</i>	11	Asthénie.
26-IV		10	<i>id.</i>		
2-V	9,470	9	<i>id.</i>		Asthénie. Vomissements.
23-5	8,820	10	<i>id.</i>		Hématémèse.
24-V					<i>id.</i>

Le 25 mai 1939, le chien est trouvé mort dans sa cage. L'autopsie est faite et montre une nécrose intestinale par invagination. Le foie est d'aspect normal. Son poids est de 297 grammes.

Ci-après (graphique VIII), une courbe de la glycémie établie pour 48 heures consécutives de cet animal, chez qui le traitement par l'I. P. Z. s'est poursuivi pendant près de 3 mois avec des résultats entièrement satisfaisants. Car le chien a atteint son poids initial après deux mois de traitement, et il l'a même dépassé de 600 grammes, dix semaines après l'ablation de son pancréas. Sa mort n'est point imputable à l'I. P. Z. Car l'ileus qui a déterminé sa mort est un accident fréquent chez le chien totalement

dépancréaté à cause des troubles digestifs dus à la privation de la sécrétion externe du pancréas.



GRAPHIQUE VIII

Chien n° 64 : traitement prolongé.
A la flèche : injection. — R : repas.
Surface hachurée : glycosurie.

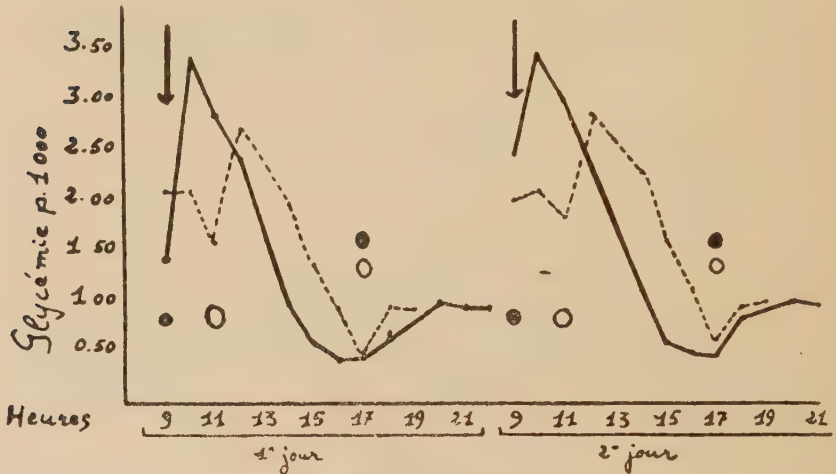
TROISIEME EXPERIENCE. — Chien n° 64
(Tableau III et graphique IX, page 34)

TABLEAU III

DATE	POIDS (KGR.)	I. P. Z. unités	RÉGIME ALIMENTAIRE	GLYCOSURIE -gr.-24 h.	OBSERVATIONS
0-I-40 -I	8,600	— 2	Jeûne post-opérat. progressif	++ ++	Pancréatectomie
-I -I -II	7,550	4 6 9	400 gr. viande 60 gr. pain. id.	6 14	Augmentation progressive d'I. P. Z.
-II	7,510	12		12	Animal équilibré 1 ^{er} repas : 9 heures 2 ^e repas : 17 heures
-II -III	7,600 7,720	12 12		13,5 13,8	Courbe glycémie
-III -III	7,700 7,710	12 12		9	1 ^{er} repas : 11 heures 2 ^e repas : 17 heures Courbe glycémie
-III -III -IV -IV -IV	7,700 7,700 7,700 7,850	12 12 12 12		9 5 10 16 12	1 ^{er} repas : 9 heures 2 ^e repas : 17 heures Arrêt expérience,

Nous avons arrêté cet essai de traitement prolongé après trois mois de pleine réussite, comme on peut le voir en se référant au graphique IX (page 34), qui donne les deux courbes de la glycémie établies en cours de traitement : pour l'I. P. Z. administrée en même temps que le premier repas d'une part; pour un retard du premier repas par rapport à l'injection d'I. P. Z. de 2 heures d'autre part.

Au cours de ces trois mois, jamais aucun accident ne s'est manifesté. Et le chien se trouva en excellent état général lorsque nous arrêtâmes l'expérience pour utiliser l'animal en vue de recherches d'un ordre différent, ne rentrant pas dans le sujet de ce travail.



GRAPHIQUE IX

Chien n° 64. Traitement prolongé.

Courbes pleines : 1^{er} repas au moment de l'injection d'I. P. Z.

Courbes pointillées : premier repas décalé de 2 heures.

A la flèche : injection.

Cercle noir : repas courbe pleine.

Cercle creux : repas courbe pointillée.

La glycosurie correspondant à la courbe en trait plein a été de 13 gr. 80/24 h.; celle de la courbe en pointillé de 9 gr./24 h., le sucre passant dans l'urine pendant les premières heures de la matinée.

Nous allons donc, dans le prochain chapitre, tirer les conclusions de nos recherches personnelles, en définir les résultats et les comparer avec ceux d'autres auteurs.

CHAPITRE II

DISCUSSION DE NOS RESULTATS EXPERIMENTAUX

1° LA DURÉE D'ACTION DE L'I. P. Z.

L'I. O. a un effet hypoglycémiant qui ne dépasse guère 8 heures. Il en va tout autrement pour l'I. P. Z. Notre expérience du 18 mai 1938, objectivée par le graphique VI (page 28) le démontre nettement.

Une seule injection sous-cutanée d'I. P. Z. convenablement dosée et administrée, évite toute hyperglycémie d'un chien normalement alimenté pendant 26 heures. Ce n'est qu'au cours de la 27^e heure que la glycémie s'élève lentement pour atteindre et dépasser le seuil rénal vers la 33^e heure.

On pourrait nous objecter que notre animal est resté à jeun dès la 25^e heure après l'injection de l'hormone pancréatique. Mais dans les mêmes conditions expérimentales, l'I. O. ne peut, dès la 8^e heure, empêcher que l'hypergly-

cémie s'installe et que le taux du sucre sanguin atteigne déjà à la 12^e heure 2,75 pour 1000 (graphique II, courbe 3, page 22).

Il est donc indubitable que l'I. P. Z. a une durée d'action plus grande que l'I. O. HAGEDORN [16], SCOTT et FISHER [32] l'ont démontré et nous avons pu ainsi confirmer les résultats expérimentaux de KERR et BEST [26] qui disent dans leur tableau n° 6 :

« A raison de l'unité d'insuline par kilogramme de poids :

» a) Action de l'I. O. : maxima = 3 heures après injection ; retour à la normale = 6 heures après injection ;

» b) Action de l'I. P. Z. : maxima = 12 heures après injection ; retour à la normale = 16 heures après injection. »

Mais KERR et BEST ont fait ce test d'une part seulement chez le chien normal ; d'autre part nous avons pu démontrer que la durée d'action de l'I. P. Z. dépasse nettement les 24 heures et que son effet hypoglycémiant peut persister jusqu'à 33 heures.

Ce fait nous semble d'une importance capitale et explique, à notre avis, beaucoup de déboires qu'ont eus les cliniciens.

Car si l'on fait une injection sous-cutanée quotidienne, cela veut dire qu'on la fait dans un intervalle à peu près régulier de 24 heures. Donc, l'I. P. Z. commence à diffuser dans la circulation à un moment où l'effet de la dose précédente se fait encore sentir. Nous ne pensons pas que l'on puisse parler d'« accumulation » au sens habituel de ce terme. Mais nous acceptons le terme « addition d'effets » proposé par notre maître L. HEDON [17], qui nous semble

répondre exactement aux phénomènes qui se passent dans le diabète traité par l'I. P. Z. et qui se produisent seulement pendant la première partie du nyctémère, si les injections quotidiennes sont faites chaque matin à peu près vers la même heure.

Cette « addition d'effets » explique pourquoi on ne peut pas déterminer dès le prime abord la dose d'I. P. Z. pour équilibrer un diabète. Car dès le deuxième jour, l'« addition d'effets » se fait sentir et la glycémie se maintient à un niveau plus bas que le premier jour pour la même dose quotidienne. Et le troisième jour, ce phénomène se répète et se superpose à celui de la veille, de telle sorte que la même dose journalière d'I. P. Z. qui le premier jour maîtrisait à peine une hyperglycémie excessive, peut provoquer dès le troisième jour des signes d'une hypoglycémie voisine du niveau critique des convulsions graphique IV, page 25).

Il y a donc lieu de ne déterminer la dose journalière définitive d'I. P. Z. qu'après son emploi pendant plusieurs jours consécutifs.

2° LA PUISSANCE D'ACTION DE L'I. P. Z.

L'I. P. Z. agit-elle à dose identique à celle de l'I. O. ou non? L'I. P. Z. agit-elle aussi rapidement que l'I. O.? Quelle est le mode d'action de l'I. P. Z.?

Telles étaient les questions à résoudre pour pouvoir définir la posologie et les indications de l'I. P. Z.

Nous pensons y être parvenu et l'avoir démontré par nos expériences exposées dans le chapitre précédent.

Nous sommes d'accord avec tous les autres auteurs : l'I. P. Z. ne présente un intérêt particulier que si elle est administrée par voie sous-cutanée, condition indispensable de sa résorption lente.

Donc, il faut toujours employer l'I. O. pour les cas d'urgence du coma hypoglycémiques ou d'une hypoglycémie dangereuse. Car l'I. P. Z. agit plus lentement que l'I. O. Notre graphique I (page 20) le montre clairement. L'effet hypoglycémiant de l'I. P. Z. ne se fait sentir que trois heures après son injection sous-cutanée, tandis que l'I. O. agit quasi immédiatement. Il en résulte que le chien diabétique, traité par une injection quotidienne faite vers 9 heures, a une insulïnémie matinale insuffisante pour pouvoir utiliser convenablement les hydrates de carbone de son premier repas ingéré au moment de l'injection. Il devient hyperglycémique et glycosurique. Ce fait n'est pas dû à une dose insuffisante de l'I. P. Z., mais à sa résorption très lente; et nous pensons l'avoir mis en évidence par nos expériences. Car aucune augmentation de la dose ne peut éviter cette hyperglycémie matinale (graphique V, page 26).

Autre point important : une dose d'I. P. Z., administrée en une seule injection pour 24 heures et identique à la dose quotidienne d'I. O. habituelle pour le même animal, crée une hypoglycémie dangereuse et provoque des convulsions (graphique I, page 20). L'I. P. Z. a donc une puissance d'action beaucoup plus grande que l'I. O. Nous ne pensons pas pouvoir mieux faire pour confirmer cette notion, que de reproduire le tableau de L. HEDON [17] à ce sujet, car nous avons pu utiliser en partie les mêmes animaux d'expérience :

CHIENS TOTALEMENT DEPANCREATES
REGULIEREMENT TRAITES

PAR I. O.		PAR I. P. Z.	
Poids des animaux en kgr.	Nombre d'unités par 24 h.	Poids des animaux en kgr.	Nombre d'uni- tés par 24 h.
8,400	20 à 26	8,400	10 à 14
9,300	30	9,350	10 à 12
9,450	16 à 20	9,400	7 à 10
11,500	20 à 28	11,500	10 à 12

L. HÉDON tire de cette comparaison la conclusion suivante : « En prenant la moyenne de ces chiffres, on trouve que par kilogramme corporel et par 24 heures, 1,1 unité d'I.P.Z. combat aussi efficacement le diabète que 2,4 unités d'I.O. » Et notre graphique II (page 22) confirme ces rapports d'activité. Ce sont ces valeurs, qui nous ont servi pour nos essais de traitement prolongé, et nous nous en sommes toujours bien trouvés.

Nous avons ensuite étudié les possibilités qui existent pour éviter l'hyperglycémie matinale ou pour la réduire à son minimum.

Nous avons pour cela déplacé l'heure du premier repas par rapport à l'injection d'I.P.Z., en le faisant ingérer au moment, où l'hormone agit le plus énergiquement. Il s'agit de trouver le moment judicieux (graphique III, page 23). Car si l'on peut éviter l'hyperglycémie matinale complètement, on ne peut, dans ce cas, pas éviter celle qui est secondaire au repas du soir. Toutes nos expériences montrent, que l'on doit se contenter, de laisser persister une légère glycosurie, réduite au minimum, au cours des 24 heures, si l'on ne veut pas risquer de voir apparaître des convulsions. Mais de cette façon, une dose d'I.P.Z. injectée en une fois pour 24 heures, légèrement inférieure à la moitié de la dose quotidienne d'I. O., habituelle, maintient le chien rendu diabétique par pancréatectomie totale en parfait équilibre métabolique.

C'est ce que nous avons pu démontrer par nos *essais de survie prolongée* du chien rendu expérimentalement diabétique.

Un seul de nos animaux est mort d'une crise hypoglycémique, après avoir présenté des troubles nerveux irréversibles. Mais L. HÉDON et A. LOUBATIÈRES [19] ont démontré,

que ces troubles nerveux ne sont point spécialement imputables à l'I.P.Z. en obtenant des phénomènes identiques par l'I.O.

La grande difficulté du traitement prolongé par l'I.P.Z. réside dans l'établissement de la dose optima quotidienne. Nous y sommes parvenus en utilisant au début du traitement des doses insuffisantes pour juguler la glycosurie et en les augmentant progressivement et avec prudence, jusqu'à ce qu'il ne persista qu'une glycosurie légère. Ensuite, en surveillant parallèlement les variations du poids corporel et de la glycosurie, il nous a été parfaitement possible de traiter nos animaux diabétiques en utilisant uniquement l'I.P.Z. Et nous avons pu faire survivre nos animaux pendant trois mois. Rien ne s'oppose donc à l'emploi de l'I.P.Z. pour un traitement prolongé. Car ce délai de 3 mois n'est pas une limite : l'un de nos animaux — en parfait état général — a servi à une autre expérience ; un deuxième est mort de troubles digestifs, chose fréquente chez le chien totalement dépancraté à cause de l'absence de la sécrétion externe de la glande ; le troisième est mort à la suite d'une dose d'I.P.Z. imprudemment trop grande, au cours d'une aggravation de son état diabétique.

Nos tableaux et nos graphiques des courbes de la glycémie établies en cours de traitement, démontrent nettement, qu'un chien totalement dépancraté peut être sans inconvénient traité pendant de longs mois par l'I.P.Z., administrée une fois par 24 heures, à condition qu'on lui conserve une légère glycosurie. Car elle ne cause aucun préjudice à son état général : tous nos animaux ont conservé un poids stable, et l'un a même augmenté son poids de telle façon qu'il a dépassé son poids normal avant l'ablation du pancréas (chien 62 ; tableau II, page 32).

Rares sont les expérimentateurs qui ont analysé l'action de l'I.P.Z. sur le chien dépancréaté ; et il n'y a guère, à notre connaissance, que les recherches de KEER et BEST [26] pour pouvoir être confrontées avec les nôtres.

La figure n° 8, de KERR et BEST montre l'effet de l'I.P.Z. chez le chien dépancréaté. De plus, elle montre un essai avec une I.P.Z. contenant de l'insuline libre. La courbe d'I. P. Z. montre très nettement l'hyperglycémie postprandiale matinale. L'action hypoglycémiante s'amorce vers la 4^e heure pour atteindre son maximum vers la 11^e à 12^e heure après injection. Et voici la traduction de leurs conclusions :

« La durée de l'effet de la protamine-insuline et de l'insuline ordinaire sur la glycémie des chiens dépancréatés a été comparée. La vitesse de chute du sucre sanguin avec l'insuline ordinaire est plus grande que celle avec le composé protaminé. La durée d'action de la protamine-insuline est plus grande que celle de l'insuline ordinaire...

« Une dose quotidienne de protamine-insuline chez les chiens dépancréatés est suffisante pour maintenir l'animal presque sans glycosurie. Le niveau relativement fixe du sucre sanguin chez les chiens dépancréatés avec une seule dose de protamine-insuline par jour est en contraste marqué avec ce qui s'observe lorsqu'une seule dose d'insuline ordinaire est utilisée.

« La preuve de l'effet surajouté du zinc sur la combinaison de protamine et d'insuline est donné, confirmant ainsi les travaux de SCOTT et FISHER. »

Les auteurs signalent eux-aussi 2 cas de troubles nerveux irréversibles, à la suite d'une hypoglycémie prolongée et indiquent, que ce sont des cas qui n'ont pu être traités rapidement par les injections de glucose, puisque l'hypoglycémie est survenue au cours de la nuit.

Nous voyons donc qu'il n'y a aucune contradiction entre les résultats de KERR et BEST et les notres, que nous pouvons résumer ainsi :

I. — *L'I.P.Z. a une durée d'action prolongée.*

Celle-ci dépasse 24 heures et peut atteindre 33 heures. Une seule injection est donc suffisante pour apporter à l'animal diabétique l'hormone nécessaire à un métabolisme satisfaisant au cours du cycle nycthémeral.

II. — *L'I.P.Z. à une puissance d'action plus grande que l'I.O.*

En effet, nous avons pu démontrer et confirmer les résultats de L. HÉDON, que, par kilogramme de poids et par 24 heures, 1,1 unité d'I.P.Z. équivaut 2,4 unités d'I.O.

III. — *L'I.P.Z. a une action hypoglycémiant plus lente que l'I.O. :*

La phase anabolique après une injection d'I.P.Z., ne débute que 3 heures plus tard et est due à l'absorption lente voulue de sa suspension colloïdale par le tissu cellulaire sous-cutané.

En outre, l'effet d'une dose quotidienne d'I.P.Z. ne peut être apprécié à sa juste valeur qu'après une répétition de cette même dose pendant 4 à 5 jours. Car il y a un phénomène d'« addition d'effets » consécutifs.

IV. — *L'I.P.Z. est incapable d'empêcher toute glycosurie au cours du cycle nycthémeral*

Sous peine de provoquer des accidents graves irréversibles il faut toujours conserver à l'animal diabétique une légère glycosurie pendant une fraction du cycle des 24 heures, si on le traite par une seule injection quotidienne d'I.P.Z. Car en augmentant la dose de manière à supprimer cette phase de glycosurie, la glycémie s'abaisse à un niveau dangereux.

V. — *L'I.P.Z. est le produit de choix
pour le traitement diabétique :*

Elle ne nécessite qu'une seule injection quotidienne et évite les « à-coups » d'hyperglycémie et d'hypoglycémie alternants que crée l'emploi de l'I.O. qu'indique le « W » de la courbe de glycémie des 24 heures. Tout en laissant persister une légère glycosurie, elle maintient un parfait équilibre nutritif.

CHAPITRE III

L'I.P.Z. EN CLINIQUE

N'ayant fait aucune étude clinique nous-mêmes, nous emprunterons donc leurs résultats aux cliniciens français et étrangers pour les comparer à nos résultats expérimentaux.

Le nombre de ces observations cliniques est extrêmement grand et il nous est impossible de les citer toutes. Nous n'utiliserons donc que celles, qui nous semblent les plus intéressantes, soit par le nombre de cas traités, soit par le contrôle suivi qu'ont subi ces diabétiques.

BAUMEL et VEDEL [6] et M. BARDY [1] dégagent très nettement l'intérêt que représente une insuline-retard en clinique, et que nous pouvons résumer ainsi :

L'I.O. a deux grands inconvénients, la mauvaise distribution journalière de l'hormone et la multiplicité des injections. « On peut considérer que la journée du diabétique, traité par l'I.O. n'est qu'une succession d'à-coups d'hyperglycémie et d'hypoglycémie relative », disent BAUMEL et VEDEL,

Comme nous, les cliniciens avaient cru d'abord pouvoir remplacer simplement l'I.O. par l'I.P.Z., unité pour unité, mais on s'est vite aperçu du danger, « véritables effondrements de la glycémie », dit BOULIN [10].

Dans sa thèse de doctorat en médecine, M. BARDY [1] a fait une étude approfondie de 18 cas et a dressé d'intéressantes courbes de glycémie. Elle arrive aux conclusions suivantes :

» 1° Chez les malades, qui pendant des années, doivent
» subir deux, trois ou même quatre injections sous-cutanées
» quotidiennes, une injection d'I.P.Z. devient habituelle-
» ment suffisante.

» 2° Cette injection unique supprime les oscillations in-
» cessantes et dangereuses de la glycémie que l'on obser-
» vait toujours à la suite d'injections d'insuline normale.

» 3° Le traitement du diabète pendant la nuit et la ma-
» tinée est beaucoup mieux assuré par l'I.P.Z. que par
» l'insuline normale (BARDY injecte l'I.P.Z. avant le repas
» du soir).

» 4° L'horaire des injections est beaucoup moins rigou-
» reux, quand on utilise l'I.P.Z. que lorsqu'on ne dispose
» que de l'insuline normale.

» 5° Enfin, la dose de protamine-zinc-insuline nécessaire
» est ordinairement moindre que la dose totale d'insuline
» normale.

Nous donnons ces conclusions « in extenso », parce qu'elles correspondent à l'essentiel de celles de tous les cliniciens.

BOULIN [10] nous donne une statistique très intéressante portant sur 100 cas. Dans 85 cas, les malades traités par l'I.P.Z. ne reçoivent plus qu'une seule piqûre par 24 heures

au lieu de plusieurs nécessaires pour l'I.O. Et l'auteur arrive à la conclusion qu' « avec moins de piqûres, moins d'insuline, l'on peut obtenir, dans la majorité des cas un résultat égal au meilleur touchant la glycosurie et la glycémie ». D'autre part, l'auteur voit très bien l'hyperglycémie postprandiale et il estime qu'il peut être nécessaire d'associer dans certains cas, l'I.O. à l'I.P.Z. Les doses d'I.P.Z. utilisées par BOULIN sont comprises entre la moitié et les deux tiers de celles de l'I. O. Et dans un cas même (observation 52), la dose d'I. P. Z. est nettement en dessous de la moitié dose d'I. O. L'auteur connaît bien le danger d'hypoglycémie qui intervient, d'après ses observations, surtout au courant de la nuit. Mais il ne signale aucun accident hypoglycémique d'une exceptionnelle gravité, et n'attire pas spécialement l'attention sur ce point.

Cependant, certaines observations cliniques confirment une notion qui se dégage de nos résultats expérimentaux, à savoir la sévérité particulière du coma hypoglycémique provoqué par les doses excessives d'I. P. Z. Ce coma peut s'installer de façon insidieuse et sans signes prémonitoires (JOSLIN, cas 14575 [25]) ; en outre la ténacité et la longue durée de l'hypoglycémie risquent de déterminer des lésions nerveuses irréversibles. BOLLER et PILGERSTORFER [9] en effet signalent deux cas mortels de coma hypoglycémique chez des malades traités par l'I. P. Z.

SCHWAB [31] est d'avis d'utiliser comme dose utile d'I. P. Z. les trois-quarts de la dose habituelle d'I. O. Il est également d'avis que l'I. P. Z. permet un régime moins rigoureux du diabétique. Et il reconnaît la durée prolongée des crises hypoglycémiques.

Ce sont surtout les diabétologues américains qui ont publié les statistiques les plus étendues. On sait, en effet,

que le diabète est particulièrement fréquent aux Etats-Unis et qu'il y existe de nombreuses cliniques spécialisées dans le traitement de cette maladie.

Priscilla WHITE [33, 34] obtient des résultats entièrement satisfaisants en utilisant l'I. P. Z. pour le traitement du diabète juvénile. Une première statistique concerne 604 cas des deux sexes, une deuxième 123 cas.

JOSLIN et ses collaborateurs [24-25] recommandent l'I. P. Z. sans hésitation à tous les diabétiques. Ils rapportent les observations de 75 cas, dont 3 sont traités par l'I. O. Si la dose d'I. O. est de 38 unités, elle n'est plus que de 20 unités pour l'I. P. Z. par jour. Ils attirent l'attention des cliniciens sur la nécessité de réduire la dose d'insuline au cours du traitement, et ils le démontrent par leur cas n° 14.575, chez qui au cours d'un an et demi, la dose d'I. P. Z. était ramcnée de 48 à 9 unités pour 24 heures.

JOSLIN voit encore un très grand avantage d'utiliser de préférence l'I. P. Z. au lieu de l'I. O. au cours d'interventions chirurgicales, où elle éviterait les réactions d'hyperinsulinisme pendant l'anesthésie. Elle permet à la fonction glycogénoformatrice du foie à s'exercer constamment et d'utiliser des rations hydrocarbonées beaucoup plus larges pré et post-opératoires.

Nous trouvons ensuite une étude intéressante de MARTY [29], qui pour le diabétique humain insiste sur la nécessité de bien choisir le moment de l'injection de l'I. P. Z. et fait ressortir les trois avantages essentiels de l'I. P. Z., à savoir: une seule injection par jour, une économie d'insuline, une tolérance accrue aux glucides et il pense que bien que l'association d'I. O. à l'I. P. Z. s'impose dans les cas de diabète grave, cette dernière constitue un grand progrès dans la thérapeutique du diabète.

Malgré les avantages reconnus par certains, l'I. P. Z. seule est avantageuse uniquement dans les cas de diabète léger et moyen. Dans les cas graves, il faut avoir recours à une injection supplémentaire d'I. O., et alors l'I. P. Z. perd pour le traitement clinique son plus grand avantage, celui de nécessiter qu'une seule injection par 24 heures.

C'est donc surtout l'école américaine qui s'est attachée à obtenir une insuline-retard de meilleure efficacité. COLWELL, Izzo et STRICKER [13] publient en 1942 leurs résultats obtenus par un mélange d'I. P. Z. et d'I. O. Ces auteurs utilisent un mélange de 25 % d'I. P. Z. pour 75 % d'I. O., qu'ils trouvent le meilleur après avoir essayé plusieurs autres proportions. Ces mélanges furent par certains auteurs faits extemporanément, c'est-à-dire dans la même seringue, ou en deux injections séparées ou encore en changeant de seringue sur la même aiguille d'injection. Car la difficulté résidait dans le fait que l'I. O. ajouté à l'I. P. Z. dans la même ampoule, était précipitée à pH 7,3 du fait que la suspension d'I. P. Z. contient toujours de la protamine en excès. Les mélanges n'étaient donc plus d'un titrage défini.

C'est ce qu'ont examiné M. BRICE et ROBERTS [11] en 1945. Ils sont arrivés à la conclusion qu'il faut mélanger 1 partie d'I. O. avec 2 parties d'I. P. Z. pour obtenir un mélange stable contenant finalement 25 % d'I. O. libre et 75 % d'I. P. Z. Ce mélange leur donne d'excellents résultats et leur expérimentation clinique s'étend sur 219 cas. Ils arrivent aux conclusions suivantes :

1° Pour un bon traitement du diabète, il ne faut utiliser qu'une seule forme d'insuline. Ils conseillent l'I. P. Z. modifiée contenant 75 % d'I. P. Z. à action lente et 25 % d'I. O. à action rapide;

2° En cas de besoin de suppléments d'insuline, il ne faut utiliser que l'I. O.

Signalons encore, et ce à titre purement documentaire car ils sont les seuls à avoir signalé ce fait, une publication de PAGE-BAUMANN [30] qui préfèrent la Globine-Insuline à l'I. P. Z., parce que cette dernière créerait chez certains malades une sensibilisation à la protamine.

Il n'est guère possible de faire une comparaison directe entre clinique et laboratoire. Car la différence est grande entre le diabète humain et le diabète expérimental pancréatique.

Chez l'homme, la fonction endocrine du pancréas est souvent conservée dans une mesure plus ou moins grande. Selon la gravité du diabète, un nombre plus ou moins considérable d'îlots de LANGERHANS ayant encore conservé leur fonction peut intervenir dans les périodes où l'insuline injectée ne possède plus qu'une action atténuée, en général, le matin avant l'injection. D'où une plus grande régularité de la courbe de la glycémie humaine. De plus, on n'a point à lutter contre des troubles intestinaux, car la sécrétion externe du pancréas est conservée. Ce qui permet un régime alimentaire tout différent de celui de nos animaux dépancréatés. Chez le chien totalement dépancréaté — sujet de nos expériences — il n'y a plus de sécrétion d'insuline. La glycémie est donc réglée uniquement par l'apport extérieur de l'hormone. Il faut en outre se méfier des troubles intestinaux qui ne permettent qu'une alimentation par viande et par pain.

Malgré ces différences, les faits fondamentaux sont identiques :

1° L'I. P. Z. — en clinique et au laboratoire — a une action prolongée par rapport à celle de l'I. O.

2° L'I. P. Z. — en clinique et au laboratoire — agit à une dose nettement inférieure à celle de l'I. O.

3° L'I. P. Z. — en clinique et au laboratoire — est indolore, non toxique et ne crée pas d'autres accidents que l'I. O.

RESUME ET CONCLUSIONS

Nous avons examiné les effets de l'Insuline-Protamine-Zinc (I. P. Z.) chez le chien totalement dépancréaté, comparé nos résultats expérimentaux avec ceux d'autres auteurs et essayé de mettre en parallèle les résultats du laboratoire avec ceux de la clinique.

Nos conclusions expérimentales sont les suivantes :

I. — L'I. P. Z. A UNE DUREE D'ACTION PLUS GRANDE QUE L'I. O.

Nous avons en effet pu démontrer que l'action de l'I.P.Z. persiste pendant plus de 24 heures et peut atteindre 33 heures.

II. — L'I. P. Z. A UNE PUISSANCE D'ACTION PLUS GRANDE QUE L'I. O.

Nous avons pu établir que la dose d'I. P. Z. utile, administrée en une seule injection par 24 heures, est légèrement inférieure ou égale à la moitié de la dose d'I. O. administrée en deux injections journalières. La moyenne au cours de nos expériences a été de 1,1 unité d'I. P. Z pour 2,4 unités d'I. O. par kilo de poids corporel et par 24 heures. Ce fait est attribuable sans doute à la plus

grande régularité d'action de l'I. P. Z. Avec elle le renversement des phénomènes métaboliques se produit seulement une fois par 24 heures au lieu de 2 fois avec l'I. O.

III. — L'I. P. Z. A UNE ACTION HYPOGLYCEMIANTE
PLUS LENTE QUE L'I. O.

La résorption lente de l'I.P.Z. ne permet à son effet hypoglycémiant de se manifester que 3 heures après son injection. D'où hyperglycémie et glycosurie postprandiales, d'une part, et possibilité d'appréciation de son effet et de la dose utile seulement après plusieurs jours d'observation, d'autre part.

IV. — L'I. P. Z. N'EST NI TOXIQUE, NI DOULOUREUSE

L'I.P.Z. est une suspension colloïdale ayant un point iso-électrique correspondant à $\text{pH} = 7,3$. C'est-à-dire voisin à celui du tissu cellulaire sous-cutané. Nous n'avons jamais observé de réaction tissulaire, ni que son injection fut douloureuse chez nos animaux. Jamais non plus, nous n'avons constaté de réaction anaphylactique.

VI — L'I. P. Z. REMPLACE AVANTAGEUSEMENT L'I. O.
AU COURS DU TRAITEMENT PROLONGÉ

Nous avons pu maintenir trois chiens rendus diabétiques par pancréatectomie totale en parfait état d'équilibre nutritif, par une injection journalière d'I.P.Z. Aucun de nos animaux n'est mort d'une cause imputable spécifiquement à l'I.P.Z.

Les résultats cliniques obtenus par les auteurs de tous les pays sont en accord avec nos résultats expérimentaux, compte tenu des différences existant entre le diabète expérimental et le diabète humain.

D'après nos constatations expérimentales, nous suggérons de régler la thérapeutique du diabète par l'I.P.Z. de la façon suivante :

1° Etablir un régime alimentaire bien défini.

2° Utiliser l'I.P.Z. :

a) soit seule dans les cas de diabète léger et moyen ;

b) soit combinée à l'I.O. de manière à supprimer ou tout au moins à raccourcir la phase d'hyperglycémie et de glycosurie qui accompagne souvent les premières heures de la matinée. Dans ce cas il pourra être nécessaire de réduire la dose d'I.P.Z. journalière.

3° Ne s'arrêter à une dose déterminée d'I.P.Z. qu'après s'être assuré pendant plusieurs jours consécutifs, que l'« addition d'effets », dont nous avons précisé le mécanisme, n'aboutit pas à un état d'hypoglycémie permanent. L'établissement d'un équilibre satisfaisant demande une période d'observation plus prolongée avec l'I.P.Z. qu'avec l'I.O. C'est pourquoi nous considérons comme nécessaire de contrôler à plusieurs reprises la valeur de la glycémie au cours de cette période, et ceci non seulement le matin à jeûn, mais encore juste avant le repas du soir, moment auquel l'I.P.Z. injectée le matin agit avec son maximum d'intensité et peut abaisser la glycémie à des valeurs très basses. C'est, en effet, à ce moment, que chez nos animaux traités pendant plusieurs mois, nous avons noté le maximum d'abaissement de la glycémie. Le nombre, l'importance respective des repas et l'heure à laquelle ils sont pris, peuvent d'ailleurs avoir une répercussion importante sur l'allure de la courbe de la glycémie, et c'est en se basant sur la valeur de la glycémie à différents moments de la journée qu'il conviendrait de régler la régime alimentaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARDY (M.). — Contribution à l'étude des effets de la protamine-zinc-insuline chez les diabétiques. *Thèse de doctorat en médecine, Toulouse*, 1938.
2. BAUMEL (J.). — Le traitement du diabète : diététique et insuline. *Arch. Hospitalières*, 1938, 18, 865.
3. BAUMEL (J.). — La Pratique du traitement du diabète. *Sélection Médicale et Scientifique*, 1939.
4. BAUMEL (J.). — Insuline protamine-zinc dans le traitement du diabète sucré. *Synthèse clinique et expérimentale, Montpellier-Médical*, juillet 1939.
5. BAUMEL (J.). — Diabète: Insulines. Généralités. Indications de l'insuline. *Fichier Desfour, Montpellier*, avril 1946.
6. BAUMEL (J.) et VEDEL (A.). — L'insuline-protamino-zinc. *Arch. Soc. Sc. méd. et biol. Montpellier*, juin 1938, 19, 383.
7. BAUMEL (J.), HÉDON (L.), HEYMANN (G.), LOUBATIÈRES (A.) et VEDEL (A.). — Les effets de l'I.P.Z., comparés à ceux de l'I.O., chez le chien dépancréaté et chez l'homme diabétique. *C. R. Soc. Biol.* 1938, 128, 726.
8. BEST (C.H.) — Nova Scott. *Méd. Bull.*, 1936, 15, 547.
9. BOLLER (R.) et PILGERSTORFER (W.) — L'hypoglycémie par emploi de protomine-zinc-insuline. *Klin. Wochenschr.* 1938, 17, 1065.
10. BOULIN (R.). — Les nouvelles insulines. *Presse Médicale*, 26 janvier 1938.
— Le traitement du diabète sucré par l'I. P. Z. *Presse Médicale*, 12 avril 1939.
— *Revue médicale française*, 1939, 20, 89.

11. BRICE (Mc) et ROBERTS. — Modified protamine zinc insulin : an improvement on standard-protamine zinc insulin. *J. Am. med. Assoc.*, 1943, 122, 1225.
12. CLARK, GIBSON et PAUL. — *Arch. intern. Méd.*, 1935, 56, 360.
13. COLLWELL, IZZO et STRYKER. — Intermediate action of mixtures of soluble insulin and protamine-zinc-insulin. *Arch. intern. Méd.*, 1942, 69, 931.
14. COLWELL et IZZO. — Protamine zinc insulin modified for accelerated action. *J. Am. Méd. Assoc.*, 1943, 122, 1281.
15. FOGLIA. — Papel del pancreás en la regulation de la glucemia. *Thèse de doctorat en médecine, Buenos-Ayres*, 1931.
16. HAGEDORN, JENSEN, KRARUP et WODSTRUP. — Protamine-Insulinate. *J. Am. méd. Assoc.*, 1936, 106, 177.
17. HÉDON (L.). — L'Insuline-Protamine-Zinc. *Montpellier-Médical*, n° 6, juin 1939.
18. HÉDON (L.) et LOUBATIÈRES (A.) — L'Insuline-protamine-zinc. Contribution à l'étude de sa posologie par l'analyse de son mode d'action chez le chien dépancraté. *Monde et Médecine*, 1939, 8, 15.
— Etude expérimentale de l'I.P.Z. *Arch. Hospitalières*, 1939, 11 juin 1939, 665.
19. HÉDON (L.) et LOUBATIÈRES (A.). — Troubles nerveux irréversibles observés chez le chien dépancraté traité par l'I.P.Z. Renforcement des crises convulsives par les injections de glucose malgré l'origine hypoglycémique de ces troubles. *Comm. 13^e Réunion de l'Assoc. des Physiol.*, 31 mai-2 juin 1939, Marseille, publiée dans *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1939, 5, 892.
20. HÉDON (L.), LOUBATIÈRES (A.) et BROUSSY (J.). — Lésions cérébelleuses consécutives à des accidents hypoglycémiques chez un chien dépancraté, traité par l'I.P.Z. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 1009.
21. HÉDON (L.), LOUBATIÈRES (A.) et HEYMANN (G.). — Essais de traitement prolongé du chien dépancraté par l'I.P.Z. *C.R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 997.
— Etude des effets de l'I.P.Z. chez le chien dépancraté. *Ann. d'Endocrinol.*, 1939, 1, 97.

22. HIMSWORTH (H.P.). — Protamine insulin and Zinc protamine insulin in the treatment of diabetes mellitus. *British Med. Journ.*, 13 mars 1937, 541.
23. HOLM. — *Arch. für exp. Pathol.*, 1927, 121, 368.
24. JOSLIN (E.P.). — Protamine insulin. *J. Am. méd. Assoc.*, 1937, 109, 497.
25. JOSLIN (E.P.), ROOT, WHITE, MARBLE et JOSLIN (A.P.) — Protamine (Zinc) Insulin. *Méd. Clinics North America, Boston number*, mai 1938.
26. KERR (R.B.) et BEST (C.H.) — The effects of protamine insulin and related compounds in normal and depancreatized dogs. *Am. J. of med. S. C.*, 1937, 194, 149.
27. LOUBATIÈRES (A.) et BROUSSY (J.). — Sur quelques particularités des accidents hypoglycémiques présentés par les animaux traités par l'I.P.Z. *Arch. Soc. Sc. méd. et biol. Montpellier*, juin 1938, 19, 399.
28. LOUBATIÈRES (A.) et HEYMANN (G.). — Etude expérimentale des effets de l'I.P.Z. chez le chien dépancréaté. *Arch. Soc. Sc. méd. et biol., Montpellier*, juin 1938, 19, 393.
— Le traitement prolongé du chien dépancréaté par l'I. P. Z. *Montpellier Médical*, 1939, 6 juin 1939.
29. MARTY (B.). — Variations nycthémerales de la glycémie chez le diabétique traité par l'I.O. ou l'I.P.Z. *Thèse de doctorat en médecine, Montpellier* 1942.
30. PAGE et BAUMANN. — Insulins and insulin modifiers. *J. Am. Méd. Assoc.*, 1944, 124, 206.
31. SCHWAB (H.). — Traitement du diabète par une nouvelle combinaison d'insuline. La Zinc-Protamine-Insuline. *Presse Médicale*, 26 janvier 1938, 140.
32. SCOTT et FISHER. — The effect of zinc salts on the action of insulin. *J. pharm. exp. Thérap.*, 1935, 55, 206.
— Studies on insulin with protamine. *J. pharm. exp. Therap.*, 1936, 88, 78.
— The prolongation of insulin action by protamine and zinc. *J. Biol. Chem.*, 1936, 114, 88, Proceedings.

33. WHITE (Pr.). — Protamine insulin in the treatment of juvenile diabetes. *Southern Med. Journ.*, 1938, 31, 15.
34. WHITE (Pr.). — Successful treatment of diabetic girls with protamine zinc insulin. *J. Am. méd. Assoc.*, 1939, 112, 1440.
-

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9
Plan général du présent travail	15
CHAPITRE PREMIER:	
Recherches personnelles	17
CHAPITRE II:	
Discussion de nos résultats expérimentaux	35
CHAPITRE III:	
L'I. P. Z. en clinique	45
Résumé et conclusion	53
Bibliographie	57

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la thèse ayant pour
titre :

*Etude expérimentale du mode
d'action de l'Insuline - Protamine-
Zinc.*

par M. HEYMANN.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 8 juin 1946.

Le Professeur,
HEDON.

VU :

Montpellier, le 18 juin 1946.

Le Doyen,
GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer:

Montpellier, le 19 juin 1946.

Le Recteur,
SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions
émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être
considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur
donner ni approbation, ni improbation.

